

## INTERNATIONAL COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark  
Office  
(Box PCT)  
Crystal Plaza 2  
Washington, DC 20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing</b> (day/month/year) 06 November 1998 (06.11.98)	
<b>International application No.</b> PCT/CH98/00091	<b>Applicant's or agent's file reference</b> P16PCT
<b>International filing date</b> (day/month/year) 06 March 1998 (06.03.98)	<b>Priority date</b> (day/month/year) 11 March 1997 (11.03.97)
<b>Applicant</b> REY, Max et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
07 October 1998 (07.10.98)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
\_\_\_\_\_

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer Jocelyne Rey-Millet</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>
--	---

5630  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

9/380835

Applicant's or agent's file reference P16PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/CH98/00091	International filing date (day/month/year) 06 March 1998 (06.03.1998)	Priority date (day/month/year) 11 March 1997 (11.03.1997)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 401/04		
Applicant CILAG AG		

5000

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07 October 1998 (07.10.1998)	Date of completion of this report 03 December 1998 (03.12.1998)
Name and mailing address of the IPEA/ European Patent Office Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer Telephone No. 49-89-2399-0

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/CH98/00091

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1 - 9, as originally filed,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the claims, Nos. 1 - 15, as originally filed,  
 Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/CH 98/00091

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1 - 15	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 15	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 15	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

N

None of the documents cited in the search report discloses a reaction of the known compounds of the present formula (II) with piperidinones.

IS

According to the prior art, the known compounds of the present formula (I) are prepared from compounds of formula (II) using piperidine derivatives in multi-stage processes. Nothing in that prior art suggests that a piperidinone could be used as a piperidine derivative, let alone that the process as a whole is simplified as a result.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 98/00091

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8910369 A	02-11-1989	AT 108453 T	15-07-1994
		AU 629835 B	15-10-1992
		AU 3734489 A	24-11-1989
		DE 68916699 D	18-08-1994
		DE 68916699 T	01-12-1994
		DK 256890 A	21-12-1990
		EP 0341860 A	15-11-1989
		EP 0411048 A	06-02-1991
		ES 2056214 T	01-10-1994
		FI 96690 B	30-04-1996
		IE 64522 B	09-08-1995
		IL 90101 A	14-11-1996
		JP 6078315 B	05-10-1994
		JP 3504012 T	05-09-1991
		KR 9504004 B	22-04-1995
		NO 175480 B	11-07-1994
		OA 9629 A	30-04-1993
		US 5104876 A	14-04-1992
US 5089496 A	18-02-1992	US 4826853 A	02-05-1989
		AT 114650 T	15-12-1994
		AU 643946 B	02-12-1993
		AU 5642090 A	29-11-1990
		CA 2053903 A	02-11-1990
		DE 69014393 D	12-01-1995
		DE 69014393 T	01-06-1995
		DK 396083 T	06-02-1995
		EP 0396083 A	07-11-1990
		EP 0471750 A	26-02-1992
		ES 2064520 T	01-02-1995
		IE 66392 B	27-12-1995
		IL 94258 A	07-10-1994
		JP 4504724 T	20-08-1992
		KR 9509859 B	29-08-1995
		NO 179674 B	19-08-1996
		OA 9521 A	15-11-1992
		WO 9013548 A	15-11-1990
		US 5151423 A	29-09-1992
		US 5438062 A	01-08-1995
		AT 116310 T	15-01-1995

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 98/00091

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5089496 A		AU 635400 B	18-03-1993
		AU 7285991 A	30-05-1991
		AU 604285 B	13-12-1990
		AU 8336287 A	25-05-1988
		CA 1305147 A	14-07-1992
		CA 1321589 A	24-08-1993
		CS 9104143 A	16-09-1992
		DE 3750929 D	09-02-1995
		DE 3750929 T	01-06-1995
		DK 73193 A	21-06-1993
		DK 354688 A	28-06-1988
		EP 0270818 A	15-06-1988
		EP 0330673 A	06-09-1989
		EP 0685476 A	06-12-1995
		ES 2068179 T	16-04-1995
		FI 891806 A,B,	17-04-1989
		HK 186396 A	11-10-1996
		IE 65174 B	04-10-1995
		JP 6078316 B	05-10-1994
		JP 2500910 T	29-03-1990
		OA 9546 A	31-01-1993
		PH 26184 A	18-03-1992
		WO 8803138 A	05-05-1988
		US 5665726 A	09-09-1997
		ZA 8708128 A	29-04-1988
EP 515158 A	25-11-1992	AU 2028892 A	30-12-1992
		CA 2109702 A	26-11-1992
		EP 0586560 A	16-03-1994
		JP 6508129 T	14-09-1994
		WO 9220681 A	26-11-1992
		US 5514687 A	07-05-1996
EP 524784 A	27-01-1993	AU 2392392 A	23-02-1993
		CA 2114009 A	04-02-1993
		EP 0595989 A	11-05-1994
		JP 6509341 T	20-10-1994
		WO 9302081 A	04-02-1993
		US 5430032 A	04-07-1995

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 98/00091

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 288640	A	02-11-1988	US 4804666 A	14-02-1989
			AU 612339 B	11-07-1991
			AU 1046588 A	02-12-1988
			CA 1332172 A	27-09-1994
			DE 3781679 A	15-10-1992
			DK 540789 A	30-10-1989
			ES 2043665 T	01-01-1994
			FI 96858 B	31-05-1996
			HK 135595 A	01-09-1995
			IE 61740 B	30-11-1994
			IL 84235 A	21-10-1994
			JP 7080870 B	30-08-1995
			JP 2503909 T	15-11-1990
			KR 9609426 B	19-07-1996
			MX 9203282 A	01-07-1992
			PH 26157 A	18-03-1992
			PT 85975 B	31-07-1992
			WO 8808423 A	03-11-1988
US 4731447	A	15-03-1988	AU 638019 B	17-06-1993
			AU 5702690 A	04-10-1990
			AU 600665 B	23-08-1990
			AU 5737486 A	18-12-1986
			CA 1272480 A	07-08-1990
			CA 1307791 A	22-09-1992
			DK 220986 A	14-11-1986
			EP 0208855 A	21-01-1987
			FI 861987 A,B,	14-11-1986
			FI 87648 B	30-10-1992
			HK 75993 A	06-08-1993
			IE 59110 B	12-01-1994
			JP 2511412 B	26-06-1996
			JP 61289087 A	19-12-1986
			JP 2519880 B	31-07-1996
			JP 8059657 A	05-03-1996
			PT 82570 B	30-11-1988
			US 4873335 A	10-10-1989

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

REC'D 07 DEC 1998

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P16PCT	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/CH98/00091	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 06/03/1998	Priority date (Tag/Monat/Jahr) 11/03/1997
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D401/04		
Anmelder CILAG AG et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 3 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  07/10/1998	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  03.12.98
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Mathys, E  Telefon (+49-89) 2399-8596 



**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-9                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-15                    ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:  
☐ Ansprüche,        Nr.:  
☐ Zeichnungen,      Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-15
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-15
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-15
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen**

**siehe Beiblatt**

V

N

Keines der im Recherchenbericht aufgeführten Dokumente offenbart eine Umsetzung der bekannten Verbindungen der vorliegenden Formel (II) mit Piperidinonen.

ET

Gemäss Stand der Technik erfolgt die Herstellung der bekannten Verbindungen der vorliegenden Formel (I) aus Verbindungen der Formel (II) unter Einsatz von Piperidinderivaten in mehrstufigen Verfahren. In diesem Stand der Technik weist nichts darauf hin, dass als Piperidinderivate ein Piperidinon eingesetzt werden könnte, geschweige denn, dass dadurch eine Vereinfachung des Gesamtverfahrens ermöglicht wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No

PCT/CH 98/00091

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D401/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 89 10369 A (SCHERING CORP.) 2 November 1989	1
X	See page 49 and 50, stages E and F; pages 53, 54, stages D and E; pages 63 and 64, stages D and E.	15
A	US 5 089 496 A (J. J. PIWINSKI ET AL.) 18 February 1992	1
X	See column 50 and 51, stages D and E.	15
A	EP 0 515 158 A (SCHERING CORP.) 25 November 1992	1
X	see page 20 - page 21	15
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 June 1998

Date of mailing of the international search report

16/06/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/CH 98/00091

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 524 784 A (SCHERING CORP.) 27 January 1993	1
X	See pages 28,29, stages C and D.	15
A	EP 0 288 640 A (SCHERING CORP.) 2 November 1988	1
X	see page 16, line 1 - line 25	15
A	US 4 731 447 A (D. P. SCHUMACHER ET AL.) 15 March 1988	1
X	cited in the application see column 2, line 29 - column 5, line 68	15

VERTRAG FÜR DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

# PCT

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>P16PCT</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/CH 98/ 00091</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>06/03/1998</b>
(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>11/03/1997</b>	
Anmelder <b>CILAG AG et al.</b>	

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nichtrecherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
2. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).
3. ☐ In der internationalen Anmeldung ist ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt,
  - ☐ das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
  - ☐ das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde,
    - ☐ dem jedoch keine Erklärung beigelegt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.
  - ☐ das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung
  - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - ☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.
5. Hinsichtlich der Zusammenfassung
  - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:  
Abb. Nr. \_\_\_\_\_
  - ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
  - ☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
  - ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07D401/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 89 10369 A (SCHERING CORP.) 2. November 1989	1
X	siehe Seiten 49 und 50, Stufen E und F; Seiten 53, 54, Stufen D und E; Seiten 63 und 64, Stufen D und E	15
A	US 5 089 496 A (J. J. PIWINSKI ET AL.) 18. Februar 1992	1
X	siehe Spalten 50 und 51, Stufen D und E	15
A	EP 0 515 158 A (SCHERING CORP.) 25. November 1992	1
X	siehe Seite 20 - Seite 21	15

---  
-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. Juni 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16/06/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hass, C

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 524 784 A (SCHERING CORP.) 27.Januar 1993	1
X	siehe Seiten 28, 29, Stufen C und D	15
	----	
A	EP 0 288 640 A (SCHERING CORP.) 2.November 1988	1
X	siehe Seite 16, Zeile 1 - Zeile 25	15
	----	
A	US 4 731 447 A (D. P. SCHUMACHER ET AL.) 15.März 1988	1
	in der Anmeldung erwähnt	
X	siehe Spalte 2, Zeile 29 - Spalte 5, Zeile 68	15
	-----	

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In Nationales Aktenzeichen

PCT/CH 98/00091

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 8910369 A	02-11-1989	AT 108453 T	15-07-1994
		AU 629835 B	15-10-1992
		AU 3734489 A	24-11-1989
		DE 68916699 D	18-08-1994
		DE 68916699 T	01-12-1994
		DK 256890 A	21-12-1990
		EP 0341860 A	15-11-1989
		EP 0411048 A	06-02-1991
		ES 2056214 T	01-10-1994
		FI 96690 B	30-04-1996
		IE 64522 B	09-08-1995
		IL 90101 A	14-11-1996
		JP 6078315 B	05-10-1994
		JP 3504012 T	05-09-1991
		KR 9504004 B	22-04-1995
		NO 175480 B	11-07-1994
		OA 9629 A	30-04-1993
		US 5104876 A	14-04-1992
US 5089496 A	18-02-1992	US 4826853 A	02-05-1989
		AT 114650 T	15-12-1994
		AU 643946 B	02-12-1993
		AU 5642090 A	29-11-1990
		CA 2053903 A	02-11-1990
		DE 69014393 D	12-01-1995
		DE 69014393 T	01-06-1995
		DK 396083 T	06-02-1995
		EP 0396083 A	07-11-1990
		EP 0471750 A	26-02-1992
		ES 2064520 T	01-02-1995
		IE 66392 B	27-12-1995
		IL 94258 A	07-10-1994
		JP 4504724 T	20-08-1992
		KR 9509859 B	29-08-1995
		NO 179674 B	19-08-1996
		OA 9521 A	15-11-1992
		WO 9013548 A	15-11-1990
		US 5151423 A	29-09-1992
		US 5438062 A	01-08-1995
		AT 116310 T	15-01-1995



# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In tionales Aktenzeichen

PCT/CH 98/00091

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5089496 A		AU 635400 B	18-03-1993
		AU 7285991 A	30-05-1991
		AU 604285 B	13-12-1990
		AU 8336287 A	25-05-1988
		CA 1305147 A	14-07-1992
		CA 1321589 A	24-08-1993
		CS 9104143 A	16-09-1992
		DE 3750929 D	09-02-1995
		DE 3750929 T	01-06-1995
		DK 73193 A	21-06-1993
		DK 354688 A	28-06-1988
		EP 0270818 A	15-06-1988
		EP 0330673 A	06-09-1989
		EP 0685476 A	06-12-1995
		ES 2068179 T	16-04-1995
		FI 891806 A, B,	17-04-1989
		HK 186396 A	11-10-1996
		IE 65174 B	04-10-1995
		JP 6078316 B	05-10-1994
		JP 2500910 T	29-03-1990
		OA 9546 A	31-01-1993
		PH 26184 A	18-03-1992
		WO 8803138 A	05-05-1988
		US 5665726 A	09-09-1997
		ZA 8708128 A	29-04-1988
EP 515158 A	25-11-1992	AU 2028892 A	30-12-1992
		CA 2109702 A	26-11-1992
		EP 0586560 A	16-03-1994
		JP 6508129 T	14-09-1994
		WO 9220681 A	26-11-1992
		US 5514687 A	07-05-1996
EP 524784 A	27-01-1993	AU 2392392 A	23-02-1993
		CA 2114009 A	04-02-1993
		EP 0595989 A	11-05-1994
		JP 6509341 T	20-10-1994
		WO 9302081 A	04-02-1993
		US 5430032 A	04-07-1995

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In: Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 98/00091

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 288640 A	02-11-1988	US 4804666 A	14-02-1989
		AU 612339 B	11-07-1991
		AU 1046588 A	02-12-1988
		CA 1332172 A	27-09-1994
		DE 3781679 A	15-10-1992
		DK 540789 A	30-10-1989
		ES 2043665 T	01-01-1994
		FI 96858 B	31-05-1996
		HK 135595 A	01-09-1995
		IE 61740 B	30-11-1994
		IL 84235 A	21-10-1994
		JP 7080870 B	30-08-1995
		JP 2503909 T	15-11-1990
		KR 9609426 B	19-07-1996
		MX 9203282 A	01-07-1992
		PH 26157 A	18-03-1992
		PT 85975 B	31-07-1992
		WO 8808423 A	03-11-1988
US 4731447 A	15-03-1988	AU 638019 B	17-06-1993
		AU 5702690 A	04-10-1990
		AU 600665 B	23-08-1990
		AU 5737486 A	18-12-1986
		CA 1272480 A	07-08-1990
		CA 1307791 A	22-09-1992
		DK 220986 A	14-11-1986
		EP 0208855 A	21-01-1987
		FI 861987 A, B,	14-11-1986
		FI 87648 B	30-10-1992
		HK 75993 A	06-08-1993
		IE 59110 B	12-01-1994
		JP 2511412 B	26-06-1996
		JP 61289087 A	19-12-1986
		JP 2519880 B	31-07-1996
		JP 8059657 A	05-03-1996
		PT 82570 B	30-11-1988
		US 4873335 A	10-10-1989

# PCT

## ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)  
(max. 12 Zeichen) P16PCT

### Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Verfahren zur Herstellung von 1,4-disubstituierten Piperidin-  
verbindungen

### Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Cilag AG  
Hochstrasse 201  
CH-8205 Schaffhausen  
Schweiz

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Schweiz

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Schweiz

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☒

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

### Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

REY Max Dr.  
Manessestrasse 4  
CH-8003 Zürich  
Schweiz

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Schweiz

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Schweiz

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

### Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☒ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

BRAUN André  
Braun & Partner  
Reussstrasse 22  
CH-4054 Basel  
Schweiz

Telefonnr.:

+41 61 307 90 30

Telefaxnr.:

+41 61 307 90 39

Fernschreibnr.:

☐ Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

**Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER**

*Wird keines der folgenden Felder benutzt, so ist dieses Blatt dem Antrag nicht beizufügen.*

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

GLADOW Stefan Dr.  
Kornstrasse 1  
CH-9470 Buchs (SG)  
Schweiz

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
- ☒ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Deutschland

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Schweiz

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

## Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

## Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidshan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben) .....

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- |  |   |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich .....                        | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien .....                        | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau .....                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidshan .....                      | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina .....               | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik<br>Mazedonien ..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien .....                         | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien .....                         | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus .....                           | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein .....  | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba .....                              | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik .....             | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation .....                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Deutschland .....                       | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland .....                           | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien .....                           | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich .....            | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone .....                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan .....                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan .....                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> GW Guinea-Bissau .....                     | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago .....                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien .....                        | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika .....                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan .....                       | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea ..... |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea .....                    |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan .....                        |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia .....                       |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka .....                         |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia .....                           |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho .....                           |   |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten (für die Zwecke eines nationalen Patents), die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

- ☐ .....
- ☐ .....
- ☐ .....

Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der Bestimmung von .....

Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

**Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH**Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben. ☐

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit beansprucht:

Staat (Anmelde- oder Bestimmungsstaat der Anmeldung)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen	Anmeldeamt (nur bei regionaler oder internationaler Anmeldung)
(1) Schweiz	11. März 1997	571/97	
(2)			
(3)			

Dieses Kästchen ankreuzen, wenn die beglaubigte Kopie der früheren Anmeldung von dem Amt ausgestellt werden soll, das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist (eine Gebühr kann verlangt werden):

☒ Das Anmeldeamt wird hiermit ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in Zeile(n) 1 bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem Internationalen Büro zu übermitteln.
**Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE**

**Wahl der Internationalen Recherchenbehörde (ISA)** (Sind zwei oder mehr Internationale Recherchenbehörden für die internationale Recherche zuständig, ist der Name der Behörde anzugeben, die die internationale Recherche durchführen soll; Zweibuchstaben-Code genügt):

ISA /

**Frühere Recherche:** Auszufüllen, wenn eine Recherche (internationale Recherche, Recherche internationaler Art oder sonstige Recherche) bereits bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist und diese Behörde nun ersucht wird, die internationale Recherche soweit wie möglich auf die Ergebnisse einer solchen früheren Recherche zu stützen. Die Recherche oder der Recherchenantrag ist durch Angabe der betreffenden Anmeldung (bzw. deren Übersetzung) oder des Recherchenantrags zu bezeichnen.

Staat (oder regionales Amt):

Datum (Tag/Monat/Jahr):

Aktenzeichen:

**Feld Nr. VIII KONTROLLISTE**

Diese internationale Anmeldung umfaßt:

1. Antrag : 4 Blätter  
 2. Beschreibung : 9 Blätter  
 3. Ansprüche : 4 Blätter  
 4. Zusammenfassung : 1 Blätter  
 5. Zeichnungen : Blätter  
**Insgesamt : 18 Blätter**

Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

1. ☐ Unterzeichnete gesonderte Vollmacht 2 folgen  
 2. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht  
 3. ☐ Begründung für das Fehlen der Unterschrift  
 4. ☐ Prioritätsbeleg(e) (durch die Zeilennummer von Feld Nr. VI kennzeichnen):  
 5. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung  
 6. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen  
 7. ☐ Sequenzprotokolle für Nucleotide und/oder Aminosäuren (Diskette)  
 8. ☐ Sonstige (einzeln auflisten):

Abbildung Nr. \_\_\_\_\_ der Zeichnungen (falls vorhanden) soll mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden.

**Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS**

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

André Braun  
 (5. März 1998/ws)

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen <input type="checkbox"/> eingegangen:  <input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Vom Anmelder benannte Internationale Recherchenbehörde: ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

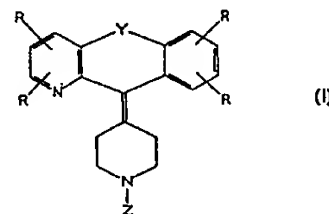
(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 401/04</b>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/40376</b>
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. September 1998 (17.09.98)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH98/00091</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 6. März 1998 (06.03.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 571/97 11. März 1997 (11.03.97) CH</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): CILAG AG [CH/CH]; Hochstrasse 201, CH-8205 Schaffhausen (CH).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): REY, Max [CH/CH]; Manessestrasse 4, CH-8003 Zürich (CH). GLADOW, Stefan [DE/CH]; Kornstrasse 1, CH-9470 Buchs (CH).</p> <p>(74) Anwalt: BRAUN, André; Braun &amp; Partner, Reussstrasse 22, CH-4054 Basel (CH).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING 1,4-DISUBSTITUTED PIPERIDINE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1,4-DISUBSTITUIERTEN PIPERIDINVERBINDUNGEN

## (57) Abstract

The invention concerns a process for preparing 1,4-disubstituted piperidine compounds of formula (I), in which Y =  $-(CH_2)_n$ , n being 0, 1, 2 or 3; oxygen; sulphur; vinyl;  $-CH_2-O-$ ;  $-O-CH_2-$ ;  $-CH_2-S-$  or  $-S-CH_2-$ ; and R and Z mean substituents known per se. Compounds in which Z means  $-CH_2-CH_2-$  are produced in that the correspondingly substituted 5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridin-11-one compound is reacted with the corresponding 1-substituted 4-piperidone in a single process step by means of reductive dimerization in the presence of a finely dispersed metal of the IVth and/or Vth and/or VIth subgroup of the periodic table of elements or a low-valent oxidation stage of a corresponding metal compound of this type, the finely dispersed metal or the low-valent oxidation stage being produced *in situ* by means of a reducing agent and in the presence of an inert solvent. Preferably 4-(5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-ylidene)-1-piperidine compounds are produced.



## (57) Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von 1,4-disubstituierten Piperidinverbindungen der Formel (I), worin Y =  $-(CH_2)_n$ , worin n = 0, 1, 2 oder 3; Sauerstoff; Schwefel; Vinyl;  $-CH_2-O-$ ;  $-O-CH_2-$ ;  $-CH_2-S-$  oder  $-S-CH_2-$ ; und R, und Z an sich bekannte Substituenten bedeuten. Verbindungen, worin Z =  $-CH_2-CH_2-$  bedeutet, stellt man beispielsweise her, indem man die entsprechend substituierte 5,6-Dihydro-11H-benzo[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridin-11-on-Verbindung mit dem entsprechenden 1-substituierten 4-Piperidon in einem einzigen Verfahrensschritt mittels reduktiver Dimerisierung in Gegenwart eines fein verteilten Metalls der IV. und/oder V. und/oder VI. Nebengruppe des Periodischen Systems oder einer niederwertigen Oxidationsstufe einer solchen entsprechenden Metallverbindung umsetzt, wobei das fein verteilte Metall oder die niederwertige Oxidationsstufe *in situ* mittels eines Reduktionsmittels und in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels erzeugt wird. Bevorzugt ist die Herstellung von 4-(5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidinverbindungen.

Verfahren zur Herstellung von 1,4-disubstituierten Piperidinverbindungen

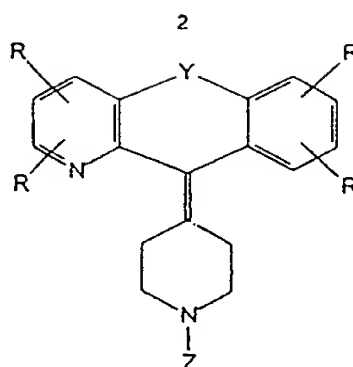
Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 1,4-disubstituierten Piperidinverbindungen, insbesondere von 4-(5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidinverbindungen. Besondere Bedeutung hat die Verbindung 4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäure-äthylester (Loratadin) als H<sub>1</sub>-Antihistaminikum erlangt. In der Literatur sind verschiedene Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen beschrieben. Die bekannten Verfahren haben aber diverse Nachteile.

US 4,731,447 beschreibt ein mehrstufiges Verfahren, welches u.a. eine Grignard-Reaktion einschliesst, wobei mit einer intermediären Schutzgruppe am Piperidin-Stickstoff gearbeitet werden muss. Durch die Vielzahl der Verfahrensschritte, welche zum Teil schwierig durchzuführen sind, wird die Gesamtausbeute vermindert. Die dort beschriebene Verwendung von n-Butyllithium erfordert äusserste Vorsicht, ebenso wie die Cyclisierung in supersauren Bedingungen bei sehr tiefen Temperaturen. Das Verfahren erfordert teure Reagentien und ist auch vom Umweltschutz her problematisch. Ähnliche Nachteile weisen auch die andern bekannten Verfahren auf.

Das Verfahren gemäss der vorliegenden Erfindung hat gesamthaft nur wenige Verfahrensstufen und benötigt keine intermediäre Schutzgruppe am Piperidin-Stickstoff, wobei eine vergleichsweise hohe Ausbeute erzielt wird. Das erfindungsgemässe Verfahren weist keine für die Produktion kritischen Verfahrensschritte auf. Es werden auch keine als giftig zu kennzeichnenden Reagenzien oder Lösungsmittel eingesetzt, sondern höchstens mindergiftige oder reizende, wobei alle Reaktionen bei an sich üblichen Reaktionstemperaturen und in an sich üblichen Anlagen durchgeführt werden können. Alle im Verfahren erhaltenen Produkte fallen in kristalliner Form an. Es werden keine für die Umwelt problematischen Stoffe eingesetzt, erzeugt oder als Zwischenprodukte gebildet. Die eingesetzten Metalle Titan und Zink fallen aus der Reaktion als nicht-toxische und problemlos wiederverwertbare oder entsorgbare Titanoxide und Zink(II)tetramin-Komplexe an.

Die vorliegende Erfindung ist in den Patentansprüchen definiert. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von 1,4-disubstituierten Piperidinverbindungen der Formel (I)





(I)

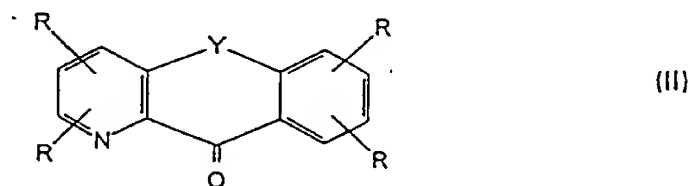
worin

- R unabhängig voneinander Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom; geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-Äthergruppe und/oder mit Phenyl substituiert ist; geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-Äthergruppe und/oder Phenyl substituiert ist; Phenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, -COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-Ester, -NH<sub>2</sub>, einem mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; einen Heteroaromaten, welcher direkt oder über geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl an den Pyridin- und/oder den Phenylring gebunden ist und ein Sauerstoffatom und/oder ein Schwefelatom und/oder 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und ein 5- oder 6-gliedriges Ringsystem bildet, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, -COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-Ester, -NH<sub>2</sub>, einem mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; oder zwei an denselben Ring gebundene Substituenten R einen aromatischen oder hetero-aromatischen annellierten Ring bilden, welcher gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, -COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-Ester, -NH<sub>2</sub>, einem mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist;
- Y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -, worin n = 0, 1, 2 oder 3; Sauerstoff; Schwefel; Vinyl; -CH<sub>2</sub>-O-; -O-CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-S- oder -S-CH<sub>2</sub>;
- Z unabhängig voneinander Wasserstoff; -C(O)R<sup>1</sup>; -C(O)OR<sup>1</sup>; -(O)S(O)R<sup>2</sup>; oder eine der Bedeutungen von R<sup>1</sup>;
- R<sup>1</sup> unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-Äthergruppe und/oder mit Phenyl substituiert ist; geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-Äthergruppe und/oder Phenyl

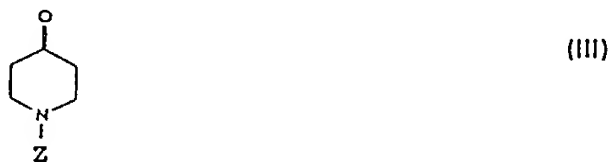
substituiert ist; Phenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, -COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-Ester, -NH<sub>2</sub>, einem mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; einen Heteroaromaten, welcher ein Sauerstoffatom und/oder ein Schwefelatom und/oder 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und ein 5- oder 6-gliedriges Ringsystem bildet, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, -COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-Ester, -NH<sub>2</sub>, einem mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; oder geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, welches durch einen solchen Heteroaromaten substituiert ist;

R<sup>2</sup> eine der Bedeutungen von R<sup>1</sup>; oder ein überbrücktes gesättigtes isocyclisches System, welches vorzugsweise von Camphersulfonsäuren abgeleitet ist;

bedeuten, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel (II)



worin die Substituenten R und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel (III)



worin Z die oben angegebene Bedeutung hat, in einem einzigen Verfahrensschritt mittels reduktiver Dimerisierung (i) in Gegenwart eines fein verteilten Metalls der IV. und/oder V. und/oder VI. Nebengruppe des Periodischen Systems oder einer niedervertigten Oxidationsstufe einer solchen entsprechenden Metallverbindung umsetzt, wobei (ii) das fein verteilte Metall oder die niedervertigte Oxidationsstufe *in situ* mittels eines Reduktionsmittels und (iii) in

Gegenwart eines inerten Lösungsmittels erzeugt wird, wobei das Reduktionsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe der Alkalimetalle, der Metalle der II. Hauptgruppe oder II. Nebengruppe des Periodischen Systems, Legierungen dieser Metalle, Legierungen dieser Metalle mit Zink, Zink-Kupfer-Legierungen, Einschlussverbindungen von solchen Metallen mit Kohlenstoff, vorzugsweise Kalium-Graphit Einschlussverbindungen, der Metallhydride, der Salze von Naphtalidanionen oder von höheren polycyclischen Aromaten und das Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe der inerten Äther, vorzugsweise 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan, Tetrahydrofuran, Diäthylenglykoldimethyläther, tert.-Butyl-methyläther oder der Gruppe der stickstoffhaltigen ungesättigten Heteroaromaten, vorzugsweise Pyridin oder tertiäre Amine, vorzugsweise Triäthylamin.

Überraschend für die erfindungsgemäße Reaktion ist die glatte Umsetzung von Amid-, Sulfonamid- und Urethan-substituierten Piperidinderivaten auch bei langen Reaktionszeiten, insbesondere da bekannt ist, dass diese funktionellen Gruppen sich unter den gewählten Reaktionsbedingungen langsam zersetzen (vergl. John E. McMurry, Carbonyl-Coupling Reactions Using Low-Valent Titanium, Chem. Rev. 89, S. 1513-1524 (1989), besonders Seiten 1515ff). Für die in diesem Patent beschriebene Reaktion kann jedoch selbst bei sehr langen Reaktionszeiten (>96 Stunden) keine Zersetzung beobachtet werden. In der Literatur sind generell nur wenige erfolgreiche Kupplungsreaktionen von Carbonylverbindungen, die mit den oben bezeichneten funktionellen Gruppen substituiert sind, mit niedervalenten Titanverbindungen bekannt. Gleichfalls überraschend sind die hohen Ausbeuten bei der Verwendung von Titan-tetrachlorid ( $\text{TiCl}_4$ ). In der Literatur wird dem sehr instabilen, oxidationsempfindlichen Titan-trichlorid ( $\text{TiCl}_3$ ), das für eine industrielle Produktion wenig geeignet ist, der Vorrang gegeben. Vergleichbar gute zu den in diesem Patent beschriebenen Ausbeuten findet man in der Literatur vor allem beim Einsatz von Titan-trichlorid.

Als Metalle bzw. Metallverbindungen der IV., V. und VI. Nebengruppe des Periodischen Systems sind vor allem Titan, Zirkonium, Vanadium, Molybdän, Wolfram und Uran geeignet, wobei vorzugsweise deren Halogenidverbindungen, vorzugsweise die Chloride eingesetzt werden. Bevorzugt ist die Verwendung von Titan-tetrachlorid, wobei man *in situ* eine niederwertige Stufe dieser Verbindung bzw. dieser genannten Verbindungen mittels eines Reduktionsmittels erzeugt.

Als Reduktionsmittel verwendet man vorzugsweise Zink oder Alkalimetalle, vorzugsweise Zink, Lithium, Natrium oder Kalium; Metalle der II. Haupt- oder Nebengruppe des Periodischen Systems, insbesondere Magnesium oder Kalzium; Legierungen enthaltend Zink, Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium und/oder Kalzium; Zink-Kupfer-Legierungen; Einschlussverbindungen von Zink, Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium und/oder Kalzium mit Kohlenstoff, insbesondere Kalium-Graphit Einschlussverbindungen; Metallhydride, insbesondere Alkalimetallhydride und Erdalkalimetallhydride, vorzugsweise Kalziumhydrid, Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid; Salze von Naphtalidanionen, vorzugsweise Lithiumnaphtalid oder Natriumnaphtalid.

Als Lösungsmittel verwendet man vorzugsweise inerte Äther, vorzugsweise 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan, Diäthylenglykoldimethyläther (diglyme), tert.-Butyl-methyläther sowie stickstoffhaltige ungesättigte Heteroaromaten, vorzugsweise Pyridin oder tertiäre Amine, vorzugsweise Triäthylamin. Auch Tetrahydrofuran kann eingesetzt werden.

Das Verhältnis der Verbindung der Formel (II) (in (Mol-)Äquivalenten) zur koppelnden Metallverbindung (in Äquivalenten, Oxidationsstufe +III oder +IV) beträgt in der Reaktionsführung vorzugsweise 3 : 1 bis 1 : 100, vorzugsweise 1 : 3.

Das Verhältnis des Reduktionsmittels (in Reduktions-Äquivalenten) zur koppelnden Metallverbindung (in Äquivalenten, Oxidationsstufe +III oder +IV) beträgt in der Reaktionsführung vorzugsweise 1 : 2 bis 100 : 1, vorzugsweise 2 : 1.

Die Reaktionstemperatur beträgt 0°C bis 200°C, vorzugsweise 10°C bis 100°C und insbesondere etwa 20°C bis 70°C.

In den angegebenen Formeln der Verbindungen (I) bis (IX) bedeutet R vorzugsweise und unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl, insbesondere bevorzugt bedeutet R unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor. Die Verbindung der Formel (I) weist vorzugsweise zwei Substituenten R auf, welche verschieden sind von Wasserstoff, wobei sich je ein Substituent R am Pyridinring und ein Substituent R am Benzolring befindet und letzterer Substituent vorzugsweise in 8-Stellung fixiert ist. Vorzugsweise weist die Verbindung der Formel (I) nur einen

Substituenten R auf, der sich vorzugsweise in 8-Stellung befindet und vorzugsweise Fluor oder Chlor bedeutet.

Die bevorzugte Bedeutung von Y ist  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

Vorzugsweise bedeutet  $\text{R}^1$  ( $\text{C}_1-\text{C}_5$ )-Alkyl und insbesondere Äthyl.

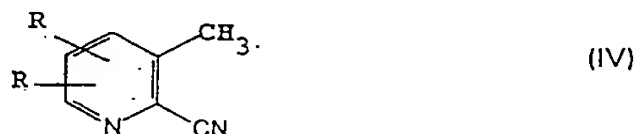
Vorzugsweise bedeutet  $\text{R}^2$  ( $\text{C}_1-\text{C}_5$ )-Alkyl, Benzyl, Vinyl oder Dimethylamino ( $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), insbesondere Methyl.

Bevorzugt bedeutet Z  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ , vorzugsweise  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ . Meist bevorzugt bedeutet Z einen Rest der Formel  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ .

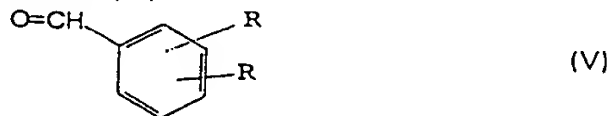
( $\text{C}_1-\text{C}_5$ )-Alkyl bedeutet Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl oder verzweigtes Pentyl, vorzugsweise Methyl, Äthyl oder Propyl, vorzugsweise Methyl oder Äthyl. ( $\text{C}_2-\text{C}_5$ )-Alkenyl bedeutet vorzugsweise ( $\text{C}_2-\text{C}_3$ )-Alkenyl und vorzugsweise  $\text{C}_2$ -Alkenyl.

Bevorzugt von den Verbindungen der Formel (I) sind 8-Chlor-substituierte Verbindungen und insbesondere die Verbindung 4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäure-äthylester.

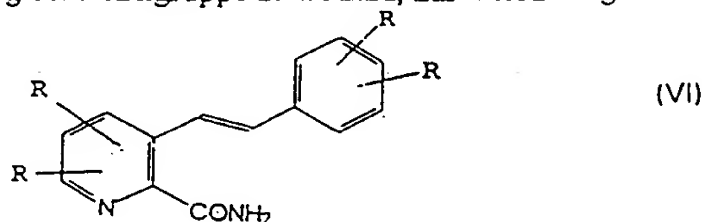
Die Herstellung der Verbindung kann in der Formel (II), worin Y  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ist, in 4 Stufen erfolgen. In einer 1. Stufe wird eine cyanidsubstituierte Verbindung der Formel (IV)



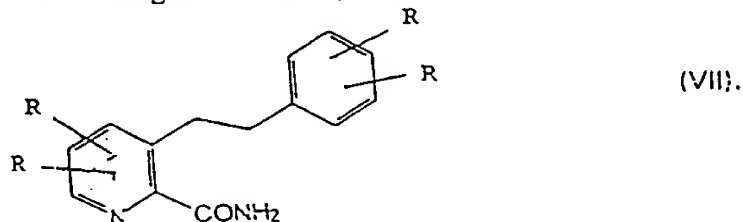
worin die Substituenten R die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Benzaldehyd-Verbindung der Formel (V)



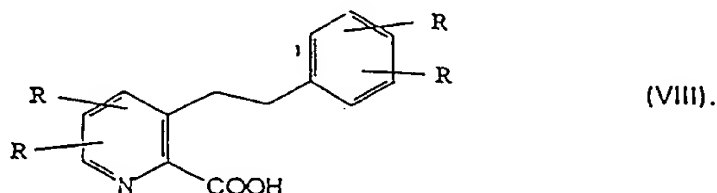
worin R die oben angegebene Bedeutung hat, mittels einer baseninduzierten Aldolkondensation, vorzugsweise in Gegenwart von Kalium-tert.-butylat, unter gleichzeitiger Verseifung der Nitrilgruppe zum Amid, zur Verbindung der Formel (VI) umgesetzt.



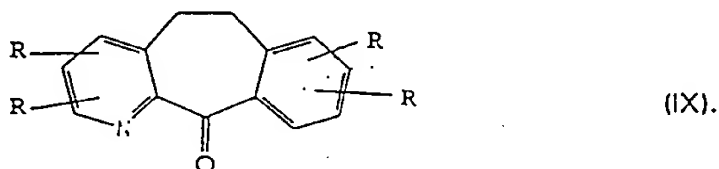
In der 2. Stufe wird die Doppelbindung der Verbindung der Formel (VI) an einem Palladiumkatalysator hydriert, ohne dass die andern Substituenten, welche sich am Benzolring befinden, hydriert oder abgespalten werden. Man erhält derart das Amid der Verbindung der Formel (VII):



In der 3. Stufe wird das Amid der Formel (VII) in basischem Medium hydrolysiert, wobei man die Carbonsäure der Verbindung der Formel (VIII) erhält.



In der 4. Stufe wird die Verbindung der Formel (VIII) mittels Thionylchlorid ( $\text{SOCl}_2$ ) in das entsprechende Säurechlorid überführt und in Gegenwart von Aluminiumchlorid mittels einer Friedel-Crafts-Reaktion zum Tricyclus der Formel (IX) cyclisiert.



Bedeutet in der Verbindung der Formel (IV)  $\text{R}=\text{Wasserstoff}$  und setzt man als Verbindung der Formel (V) 3-Chloro-benzaldehyd ein, so erhält man als Verbindung der Formel (IX) 8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-on. Setzt man diese Verbindung mit 1-(Äthoxycarbonyl)-4-piperidon um, d.i. eine Verbindung der Formel (III), worin  $\text{Z}=\text{Äthoxycarbonyl}$  bedeutet, so erhält man 4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäureäthylester (Loratadin). Die Herstellung dieser Verbindung ist eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung.

Verbindungen der Formel (II), worin Y Sauerstoff, Schwefel, Vinyl,  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ ,  $-\text{O-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-S-}$  oder  $-\text{S-CH}_2-$  ist, können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1:

4-(5,6-Dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidin-carbonsäure-äthylester

10.11g (155 mmol) Zinkstaub und 13.04g (69 mmol) Titantrichlorid werden in 65g absolutem Tetrahydrofuran (THF) unter Schutzgasatmosphäre zum Sieden erhitzt. Sobald die Lösung schwarz gefärbt ist, wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Hinzugegeben werden 5.23g (25 mmol) 5,6-Dihydro-11H-benzo[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridin-11-on und 4.28g (25 mmol) 1-(Äthoxycarbonyl)-4-piperidon. Man rührt den Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur und dann 5 Stunden bei 40 C. Der Ansatz wird eingengt, in 60g Äthylacetat aufgenommen und mit 100g einer gesättigten wässrigen Lösung von Äthylendiamin-Tetraessigsäure-Tetranatriumsalz-Dihydrat versetzt. Nach Abklingen der Wärmeentwicklung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit 20g Äthylacetat nachgewaschen. Die wässrige Phase wird dann mit 30%iger Wasserstoffperoxidlösung behandelt, bis die graugefärbten niedervalenten Titanverbindungen vollständig zum weissen Titan(IV)dioxid abreagiert haben, und verworfen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockene eingengt. Dabei scheidet sich das Produkt als semikristalliner Sirup ab. Dieser wird in 40g Äthylacetat/Diisopropyläther aufgenommen und zum Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Aktivkohle und heisser Filtration fällt das Produkt (gegebenenfalls nach Animpfen) in Form farbloser Kristalle aus. Ausbeute: 5.93g (68%); HPLC-Reinheit 94%; m. p. 108 C - 109 C.

Beispiel 2

4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäure-äthylester

Gemäss Beispiel 1 werden 40.0g (160 mmol) 8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-on und 27.4g (160 mmol) 1-(Äthoxycarbonyl)-4-piperidon mit einem Kopplungsreagens bestehend aus 53.6g (820 mmol) Zink und 75.9g (400 mmol) Titantrichlorid umgesetzt. Nach Kühlung und Kristallisation aus Äthylacetat/Diisopropyläther (gegebenenfalls nach Animpfen) erhält man 4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäureäthylester

in einer Ausbeute von 47.2 g (75%); HPLC-Reinheit 97%; als farblose Kristalle, m. p. 136 C - 138 C.

### Beispiel 3

#### 4-(8-Fluor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäure-äthylester

Gemäss Beispiel 1 werden 27.35g (119 mmol) 8-Fluor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-on und 20.0g (117 mmol) 1-(Äthoxycarbonyl)-4-piperidon mit einem Kopplungsreagens bestehend aus 37.0g (566 mmol) Zink und 50.9g (268 mmol) Titantrichlorid umgesetzt. Nach Kühlung und Kristallisation aus Äthylacetat/Diisopropyläther erhält man 4-(8-Fluor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäure-äthylester in einer Ausbeute von 38.0g (63%); HPLC-Reinheit 96%; als farblose Kristalle; m. p. 119 C-121 C.

### Beispiel 4

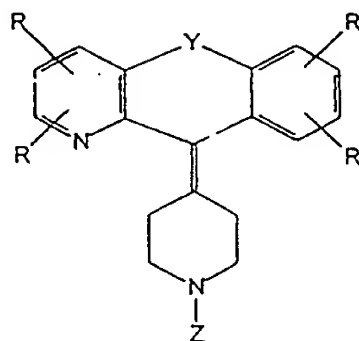
#### 4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-acetyl-piperidin

31.7g Zink-Kupferlegierung und 24.1g (156 mmol) Titantrichlorid werden in 175g absolutem Tetrahydrofuran (THF) unter Schutzgasatmosphäre zum Sieden erhitzt. Sobald die Lösung schwarz gefärbt ist, wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Hinzugegeben werden 15.31g (63 mmol) 8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridin-11-on und 8.90g (63 mmol) 1-Acetyl-4-piperidon. Man rührt für 3 Stunden bei Raumtemperatur und dann für 6 Stunden bei 50 C. Der Ansatz wird eingeeengt, in 120g Äthylacetat aufgenommen und mit 250g einer gesättigten wässrigen Lösung von Äthylendiamin-Tetraessigsäure-Tetranatriumsalz-Dihydrat versetzt. Nach Abklingen der Wärmeentwicklung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit 30g Äthylacetat nachgewaschen. Die wässrige Phase wird mit 30%iger Wasserstoffperoxidlösung behandelt, bis die graugefärbten niedervalenten Titanverbindungen vollständig zum weissen Titan(IV)dioxid abreagiert haben und verworfen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockene eingeeengt. Nach Kühlung und Kristallisation aus Äthylacetat/Diisopropyläther (gegebenenfalls nach Animpfen) erhält man 4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-acetyl-piperidin in einer Ausbeute von 16.00g (72%); HPLC Reinheit 96%; als farblose Kristalle, m. p. 161 C -162 C. Anmerkung: Alle Schmelzpunkte in den Beispielen 1 bis 4 sind unkorrigiert.



Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 1,4-disubstituierten Piperidinverbindungen der Formel (I)



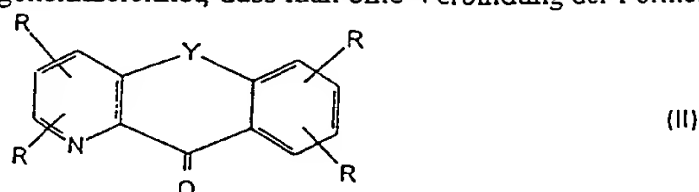
(I)

worin

R unabhängig voneinander Wasserstoff; Fluor, Chlor, Brom; geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-Äthergruppe und/oder mit Phenyl substituiert ist; geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-Äthergruppe und/oder Phenyl substituiert ist; Phenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, -COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-Ester, -NH<sub>2</sub>, einem mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; einen Heteroaromaten, welcher direkt oder über geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl an den Pyridin- und/oder den Phenylring gebunden ist und ein Sauerstoffatom und/oder ein Schwefelatom und/oder 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und ein 5- oder 6-gliedriges Ringsystem bildet, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, -COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-Ester, -NH<sub>2</sub>, einem mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; oder zwei an denselben Ring gebundene Substituenten R einen aromatischen oder hetero-aromatischen annellierten Ring bilden, welcher gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, -COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-Ester, -NH<sub>2</sub>, einem mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-substituierten Amin substituiert ist;

- Y  $-(CH_2)_n-$ , worin  $n = 0, 1, 2$  oder  $3$ ; Sauerstoff; Schwefel; Vinyl;  $-CH_2-O-$ ;  $-O-CH_2-$ ;  $-CH_2-S-$  oder  $-S-CH_2-$ ;
- Z unabhängig voneinander Wasserstoff;  $-C(O)R^1$ ;  $-C(O)OR^1$ ;  $-(O)S(O)R^2$ ;  
oder eine der Bedeutungen von  $R^1$ ;
- $R^1$  unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes  $(C_1-C_5)$ -Alkyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer  $(C_1-C_5)$ -Alkyl-Äthergruppe und/oder mit Phenyl substituiert ist; geradkettiges oder verzweigtes  $(C_2-C_5)$ -Alkenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor oder Brom, mit einer  $(C_1-C_5)$ -Alkyl-Äthergruppe und/oder Phenyl substituiert ist; Phenyl, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom,  $(C_1-C_5)$ -Alkyl,  $-COOH$ ,  $(C_1-C_5)$ -Alkyl-Ester,  $-NH_2$ , einem mono- $(C_1-C_5)$ -Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di- $(C_1-C_5)$ -Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; einen Heteroaromaten, welcher ein Sauerstoffatom und/oder ein Schwefelatom und/oder 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und ein 5- oder 6-gliedriges Ringsystem bildet, welches gegebenenfalls mit Fluor, Chlor, Brom,  $(C_1-C_5)$ -Alkyl,  $-COOH$ ,  $(C_1-C_5)$ -Alkyl-Ester,  $-NH_2$ , einem mono- $(C_1-C_5)$ -Alkyl-substituierten Amin und/oder einem di- $(C_1-C_5)$ -Alkyl-substituierten Amin substituiert ist; oder geradkettiges oder verzweigtes  $(C_1-C_5)$ -Alkyl, welches durch einen solchen Heteroaromaten substituiert ist;
- $R^2$  eine der Bedeutungen von  $R^1$ ; oder ein überbrücktes gesättigtes isocyclisches System, welches vorzugsweise von Camphersulfonsäuren abgeleitet ist;

bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (II)



worin die Substituenten R und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel (III)



worin Z die oben angegebene Bedeutung hat, in einem einzigen Verfahrensschritt mittels reduktiver Dimerisierung (i) in Gegenwart eines fein verteilten Metalls

der IV. und/oder V. und/oder VI. Nebengruppe des Periodischen Systems oder einer niederwertigen Oxidationsstufe einer solchen entsprechenden Metallverbindung umgesetzt, wobei (ii) das fein verteilte Metall oder die niederwertige Oxidationsstufe *in situ* mittels eines Reduktionsmittels und (iii) in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels erzeugt wird, wobei das Reduktionsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe der Alkalimetalle, der Metalle der II. Hauptgruppe oder II. Nebengruppe des Periodischen Systems, Legierungen dieser Metalle, Einschlussverbindungen von solchen Metallen mit Kohlenstoff, der Metallhydride, der Salze von Naphtalidanionen oder von höheren polycyclischen Aromaten und das Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe der inerten Äther oder der Gruppe der stickstoffhaltigen ungesättigten Heteroaromaten oder der tertiären Amine.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl bedeutet.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeutet.

4. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) zwei Substituenten R aufweist, welche von Wasserstoff verschieden sind, wobei sich je ein Substituent R am Pyridinring und ein Substituent R am Benzolring befindet.

5. Verfahren nach Patentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Substituent R am Benzolring in 8-Stellung fixiert ist.

6. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) nur einen einzigen Substituenten R aufweist, welcher von Wasserstoff verschieden ist, wobei dieser Substituent R in 8-Stellung fixiert ist.

7. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass

Y  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;

R<sup>1</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Äthyl;

R<sup>2</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, Benzyl, Vinyl oder Dimethylamino, vorzugsweise

Methyl;

Z  $-C(O)R^1$ ;  $-C(O)OR^1$ , vorzugsweise  $-C(O)OR^1$  und vorzugsweise  $-C(O)OC_2H_5$  bedeuten.

8. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als Metallverbindung eine Halogenidverbindung einsetzt.

9. Verfahren nach Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als Metallverbindung ein Chlorid von Titan, Zirkonium, Vanadium, Molybdän, Wolfram und/oder Uran einsetzt.

10. Verfahren nach Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als Metallverbindung Titan-tetrachlorid einsetzt und *in situ* eine niederwertige Stufe dieser Verbindung mittels eines Reduktionsmittels erzeugt.

11. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Reduktionsmittel Zink, Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium oder Kalzium oder Legierungen enthaltend Zink, Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium und/oder Kalzium, Kalziumhydrid, Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid verwendet.

12. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Reduktionsmittel eine Legierung eines Alkalimetalls, eines Metalls der II. Hauptgruppe oder der II. Nebengruppe des Periodischen Systems mit Zink, eine Zink-Kupfer-Legierung oder eine Kalium-Graphit-Einschlussverbindung darstellt.

13. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan, Tetrahydrofuran, Diäthylenglykoldimethyläther, tert.-Butyl-methyläther, Pyridin oder Triäthylamin verwendet.

14. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung 4-(8-Chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidincarbonsäure-äthylester herstellt.

15. Die nach einem der Patentansprüche 1 bis 14 hergestellten Verbindungen.